

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

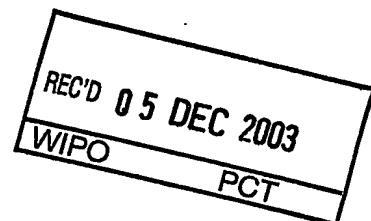
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2002年11月14日

出願番号 Application Number: 特願 2002-330425

[ST. 10/C] : [ J P 2 0 0 2 - 3 3 0 4 2 5 ]

出願人 Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

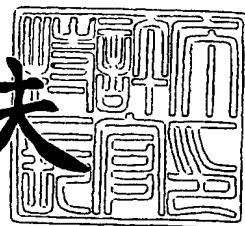


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

# 今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 ARIJP-5  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 竹信 敬史  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 鎌中 喜久  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 小畠 隆明  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 伊藤 秀徳  
【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 029595  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1
【ブルーフの要否】	要

【書類名】 明細書

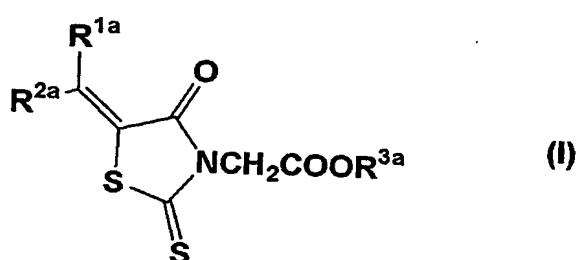
【発明の名称】 脊柱管狭窄症治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項 2】 アルドース還元酵素阻害剤が、一般式 (I)

【化1】



[式中、R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>は、

1) R<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ下記(1)～(10)：

- (1) ハロゲン原子、
- (2) トリフルオロメチル基、
- (3) 水酸基、
- (4) ニトロ基、
- (5) カルボキシル基、
- (6) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (7) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (8) フェニル基、
- (9) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(a) ハロゲン原子、(b) トリフルオロメチル基、(c) フェニル基、(d) ニトロ基、(e) 水酸基、(f) カルボキシル基、(g) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h) 炭素数1～4のアルキル、(j) 炭素数1～4のアルコキシおよび(k) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）、

(10) 水酸基、フェニル基および前記の(9)に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数1～4のアルキル基；  
から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わすか、

2)  $R^1 a$  が水素原子を表わし、かつ  $R^2 a$  が下記(1)～(6)：

(1) 少なくとも一個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4～7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、

(2) アントリル基またはナフチル基、

(3) 下記(a)～(k)：

(a) ハロゲン原子、

(b) トリフルオロメチル基、

(c) 水酸基、

(d) ニトロ基、

(e) カルボキシル基、

(f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、

(h) フェニル基、

(j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、(iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1～4のアルキル、(ix) 炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）および

(k) 水酸基、フェニル基および前記の(j)に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数1～4のアルキル基；

から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(4) 下記(a)～(k)：

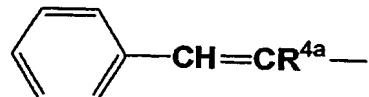
(a) ハロゲン原子、

(b) トリフルオロメチル基、

- (c) フェニル基、
- (d) ニトロ基、
- (e) 水酸基、
- (f) カルボキシル基、
- (g) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (h) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (j) オキソ基、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記(3)中の(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基；  
から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい、窒素、酸素および硫黄原子から選択される原子を少なくとも一つ含む複素環基、

(5)

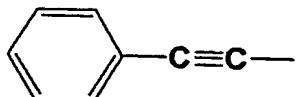
## 【化2】



(基中、R<sup>4a</sup>は水素原子、または炭素数1～4のアルキル基を表わす。)、または、

(6)

## 【化3】



；を表わすか、または

3) R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>が一緒になってテトラメチレンまたはペンタメチレン基を表わし、

R<sup>3a</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) 炭素数1～12のアルキル基、
- (3) 炭素数7～13のアラルキル基、
- (4) 少なくとも1つの炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素

数4～7のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、または、

(5) 下記 (a) ~ (k) :

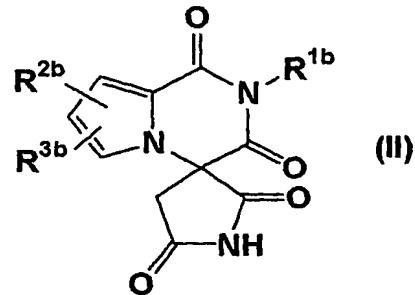
- (a) ハロゲン原子、
- (b) トリフルオロメチル基、
- (c) 水酸基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシル基、
- (f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (h) フェニル基、
- (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、(iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1～4のアルキル、(ix) 炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基；

から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。】

で示されるロダニン誘導体、またはR<sup>3a</sup>が水素原子を表わすときには、その酸の非毒性塩である請求項1記載の脊柱管狭窄症の治療および/または予防剤。

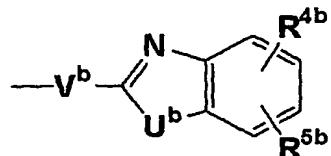
【請求項3】 アルドース還元酵素阻害剤が、一般式(II)

【化4】



[式中、R<sup>1b</sup>は、水素原子、低級アルキル基、非置換若しくは置換アリール（低級）アルキル基、非置換若しくは置換アリール基又は

【化5】

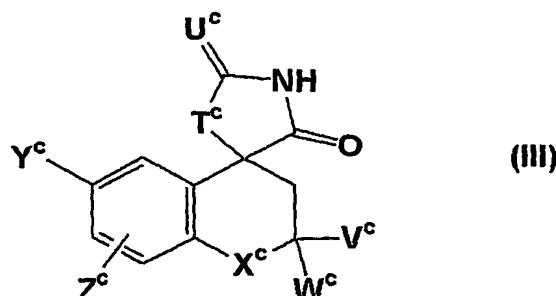


[式中、R<sup>4b</sup>及びR<sup>5b</sup>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ（低級アルキル）アミノ基を意味し、U<sup>b</sup>は酸素原子、イオウ原子又は式：-NR<sup>6b</sup>-（ここに、R<sup>6b</sup>は水素原子又は低級アルキル基を意味する）で表される基を意味し、V<sup>b</sup>は低級アルキレン基を意味する。] で表される基を意味し、R<sup>2b</sup>及びR<sup>3b</sup>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、アリール基又は低級アルキル、低級アルコキシ若しくはアシルで置換されたアリール基を意味する。]

で示されるテトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3' - ピロリジン類またはその生理的に許容される塩である請求項1記載の脊柱管狭窄症の治療および/または予防剤。

【請求項4】 アルドース還元酵素阻害剤が、一般式(III)

【化6】



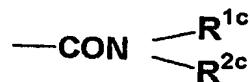
[式中、T<sup>c</sup>は硫黄原子またはNH基を表わし、

U<sup>c</sup>は酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を表わし、

V<sup>c</sup>およびW<sup>c</sup>は、一方が水素原子、ハロゲノメチル基、1H-テトラゾール

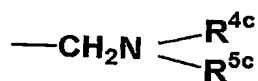
—5—イル基、—COOR<sup>c</sup>基（基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、—(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基（nは1～113の整数である。）、または置換フェニル基を表わす）、

【化7】



基（基中、R<sup>1c</sup>及びR<sup>2c</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基、—(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基（nは1～113の整数）または置換フェニル基を表わすか、またはR<sup>1c</sup>とR<sup>2c</sup>が一緒になって、かつ窒素または酸素原子と共に複素環を形成する。）、—CH<sub>2</sub>OR<sup>3c</sup>基（基中、R<sup>3c</sup>は水素原子またはアルキル基である。）、または

【化8】



基（基中、R<sup>4c</sup>及びR<sup>5c</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基を表わす。）を表わし、

V<sup>c</sup>及びW<sup>c</sup>の他方は水素原子またはアルキル基を表わし、

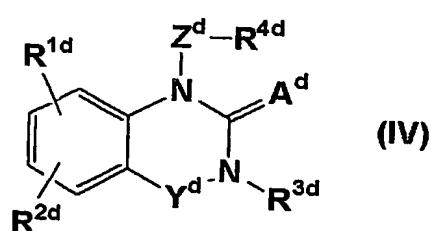
X<sup>c</sup>は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y<sup>c</sup>及びZ<sup>c</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わす。】

で示されるスピロー-3-ヘテロアゾリジン化合物またはその塩である請求項1記載の脊柱管狭窄症の治療および/または予防剤。

【請求項5】 アルドース還元酵素阻害剤が、一般式(IV)

【化9】



〔式中、R<sup>1d</sup>及びR<sup>2d</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハ

ロゲン原子、低級アルコキシまたはハロ（低級）アルキル基を表わし、

R<sup>3d</sup>は、（1）置換されていてもよいアリール基もしくはアル（低級）アルキル基、または（2）複素環（低級）アルキル基を表わし、

R<sup>4d</sup>はカルボキシルまたは保護されたカルボキシル基を表わし、

A<sup>d</sup>は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y<sup>d</sup>はカルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を表わし、

Z<sup>d</sup>は低級アルキレン基を表わす。】

で示されるキナゾリン誘導体またはその塩である請求項1記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項6】 アルドース還元酵素阻害剤が、(E, E)-5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン)-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸である請求項2に記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項7】 アルドース還元酵素阻害剤が、(R)-2-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)スピロ[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4, 3'-ピロリジン]-1, 2', 3, 5'-テトラオンである請求項3に記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項8】 アルドース還元酵素阻害剤が、(2S, 4S)-6-フルオロ-2', 5'-ジオキソスピロ[3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである請求項4に記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項9】 アルドース還元酵素阻害剤が、2-[3-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-1-イル]酢酸である請求項5に記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

【請求項10】 アルドース還元酵素阻害剤が、イミレstatt、AL-4114、ICI-10552、ICI-215918、ZD-5522、BAL-ARI8、メトソルビニール、FR-62765、WF-2421、GP-1447、IDD-598、JTT-811、ADN-138、ADN-311、

リンドルレstatt、SG-210、M-16049、M-16209、NZ-314、ソルビニール、ゾポルレstatt、CP-AR-3192、アスコルビル ガモレン酸、リサレstatt、サルフレジンズ、AD-5467、TJN-732、TAT、トルレstatt、チアゾシン-A、アキシラリン、ICI-215918、ポナルレstatt、ミナルレstatt、DN-108、SPR-210、A-74863aである請求項1に記載の脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【産業上の利用分野】

本発明は、脊柱管狭窄症の治療剤に関する。

##### 【0002】

さらに詳しくは、アルドース還元酵素阻害剤を有効成分として含有する脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤に関する。

##### 【0003】

##### 【発明の背景】

頸椎から仙椎に至るそれぞれの椎体と、棘突起で囲まれた内部スペースを脊柱管という。脊柱管狭窄症は、脊柱管を構成する脊椎や黄色靭帯の肥大変性や、椎間板の突出等で脊柱管が狭められ、神経根や馬尾などの神経組織が圧迫を受けて各種症状を呈する状態である。脊柱管狭窄症は、脊柱管の狭小部位によって、広範脊柱管狭窄症、胸部脊柱管狭窄症、腰部脊柱管狭窄症等に分類される。その症状としては、神経圧迫による腰痛や上肢または下肢の痛み、しびれ等がある。特に馬尾神経が傷害されると、歩行中に腰痛、下肢の痛み、しびれ、脱力感がひどくなり、この症状を間欠跛行という。

##### 【0004】

一方、アルドース還元酵素は、体内のアルドース、例えばグルコース、ガラクトースを対応するポリオール、例えばソルビトール、ガラクチトールに還元する酵素である。糖尿病患者等の糖過剰な状態において、この酵素の過剰な働きによって生じたソルビトールやガラクチトールが水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積さ

れ、その結果、網膜症、糖尿病性白内障、末梢神経障害、腎障害等の合併症が起こる。アルドース還元酵素阻害剤は、アルドース還元酵素を阻害することにより、慢性糖尿病の合併症の治療および予防に有効であることが知られている。

## 【0005】

## 【従来の技術】

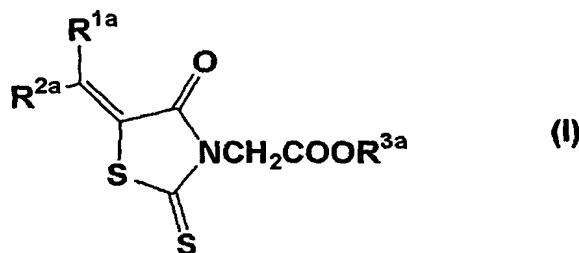
アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、以下のものが知られている。

## 【0006】

## 一般式 (I)

## 【0007】

## 【化10】



## 【0008】

(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

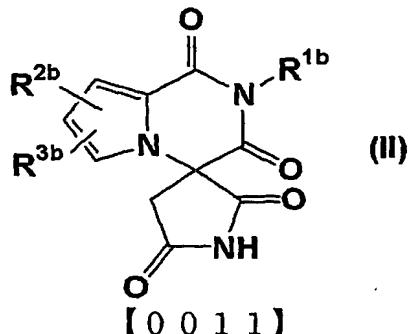
で示される化合物はアルドース還元酵素阻害作用を有し、慢性糖尿病の合併症、例えば循環器障害、腎障害、網膜症、糖尿病性白内障、神経障害、感染症等でアルドース還元酵素に起因する合併症として知られている神経痛の如き神経障害、網膜症、糖尿病性白内障、尿細管性腎臓病の如き腎障害の予防や治療に有用であると報告されている（特許文献1参照。）。

## 【0009】

## 一般式 (II)

## 【0010】

## 【化11】



【0011】

(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

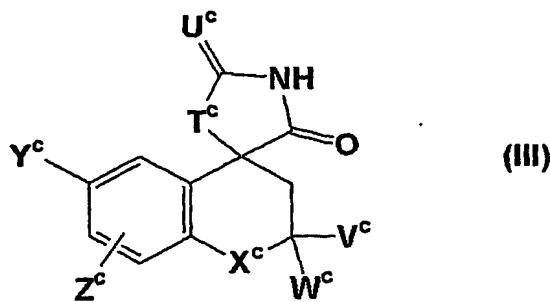
で示される化合物は、アルドース還元酵素阻害作用を有し、各種の糖尿病合併症（白内障、網膜症、角膜症、神経障害、腎症など）の治療および予防に有用であることが報告されている（特許文献2、3参照。）。

【0012】

一般式 (I I I)

【0013】

## 【化12】



【0014】

(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

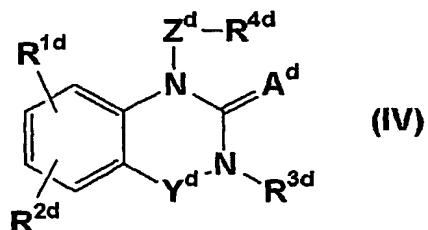
で示される化合物は、アルドース還元酵素阻害作用を有し、糖尿病合併症、例えば、糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症の予防および治療に有効であることが報告されている（特許文献4参照。）。

【0015】

一般式 (I V)

【0016】

## 【化13】



## 【0017】

(各基の定義は、後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物が、アルドース還元酵素阻害作用を有し、糖尿病合併症の治療に効果的であることが報告されている（特許文献5参照。）。

## 【0018】

しかしながら、アルドース還元酵素阻害剤が脊柱管狭窄症に有用であることはこれまでに報告されていない。

## 【0019】

## 【特許文献1】

特開昭57-40478号明細書

## 【特許文献2】

特開平5-186472号明細書

## 【特許文献3】

特開平5-345784号明細書

## 【特許文献4】

特開昭61-200991号明細書

## 【特許文献5】

特開昭62-96476号明細書

## 【0020】

## 【発明の解決しようとする課題】

脊柱管狭窄症の治療法は、重症の場合、手術的治療が選択されるが、薬物療法や、腹筋、背筋などを強化する体操療法、ホットパックなどの温熱療法、除痛効果を目的とした鍼治療、コルセット等を装着する装具療法などの保存的治療が基本である。しかし、脊柱管狭窄症の多彩な症状を満足に改善する治療方法はない

## 【0021】

## 【課題を解決するための手段】

脊柱管狭窄症の多くは保存的治療の対象となり、種々の保存療法の組み合わせによって症状が改善される症例が多く見られる。しかし、薬物治療において脊柱管狭窄症治療薬として認められているのは、神経組織内での循環改善を目的とした経口プロスタグランジンE1誘導体製剤のみである。そこで、本発明者らは、新規な脊柱管狭窄症治療薬を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、意外にもアルドース還元酵素阻害剤が、脊柱管狭窄症の症状を改善することを見出し本発明を完成了。アルドース還元酵素阻害剤が脊柱管狭窄症に有効であることはこれまでに報告されておらず、本発明者らは脊柱管狭窄症のモデルとして知られている馬尾神経圧迫歩行障害モデル (J. Neurosci. Methods 104(2)191-198, 2002) を用いてアルドース還元酵素阻害剤が脊柱管狭窄症において有効であることを初めて確認した。

## 【0022】

## 【発明の開示】

本発明は、アルドース還元酵素阻害剤を有効成分とする脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤に関する。

## 【0023】

本発明に用いられるアルドース還元酵素阻害剤としては、アルドース還元酵素阻害剤作用を有する全ての物質が含まれる。また、現在までに知られているアルドース還元酵素阻害剤だけでなく今後見出されるアルドース還元酵素阻害剤をすべて包含する。例えば、エパルレstatt (epalrestat、ONO-2235；特開昭57-40478号)、フィダレstatt (fidarestat、SNK-860；特開昭61-200991号)、AS-3201 (特開平5-186472号)、ゼナレstatt (zenarestat、FK-366；特開昭62-96476号)、イミレstatt (imirestat、AL-1567；特開昭60-89469号)、AL-4114 (特開昭60-89469号)、ICI-10552、ICI-215918、ZD-5522、BAL-ARI8 (EP307879号)、メ

トルソルビニール (methosorbinil) 、 FR-62765 (EP189272号) 、 WF-2421 (FR-900280; 特開平2-72144号) 、 GP-1447 (EP714893号) 、 IDD-598、 JTT-811、 ADN-138、 ADN-311、 リンドルレstatt (lindolrestat、 IDD-676; WO99/50268号) 、 SG-210、 M-16049 (EP355827号) 、 M-16209 (EP355827号) 、 NZ-314 (EP353198号) 、 ソルビニール (sorbinil; 特開昭59-205384号) 、 ゾポルレstatt (zopolrestat; EP222576号) 、 CP-AR-3192 (US4853401号) 、 アスコルビル ガモレン酸 (ascorbyl gamolenate、 SC-103; CA2143603号) 、 リサレstatt (risarestat、 CT-112; EP33617号) 、 サルフレジンズ (salfredins) 、 AD-5467 (EP243018号) 、 T J N-732、 TAT (EP421365号) 、 トルレstatt (tolrestat; 特開昭57-158756号) 、 チアゾシン-A (thiazocin-A) 、 アキシラリン (axillarin) 、 ICI-215918、 ポナルレstatt (ponalrestat; EP2895号) 、 ミナルレstatt (minalrestat、 WAY-121509; EP365324号) 、 DN-108 (WO97/32863号) 、 SPR-210 (EP492667号) 、 A-74863a (特開平7-10857号) 等が挙げられる。さらに、 特開昭57-40478号、 特開昭61-200991号、 特開平5-186472号、 特開平5-345784号、 特開昭62-96476号、 特開昭60-89469号、 EP307879号、 EP189272号、 特開平2-72144号、 EP714893号、 WO99/50268号、 EP355827号、 EP355827号、 EP353198号、 US4474967号、 EP222576号、 US4853401号、 CA2143603号、 EP33617号、 EP243018号、 EP421365号、 特開昭57-158756号、 EP2895号、 EP365324号、 WO97/32863号、 EP492667号、 特開平7-10857号、 EP1236720号、 EP1236720号、 WO92/17446号、 特開2002-241347号、 EP269355号、 特開昭62-67075号、 EP252713号、 EP305947号、 EP322255号、 WO98/28265

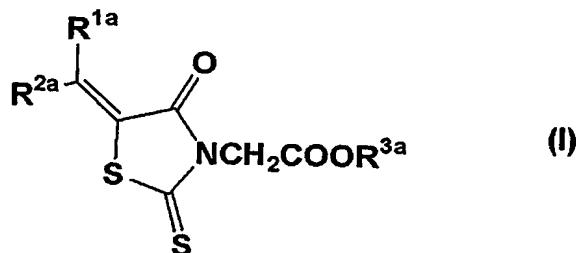
号、EP17379号、WO89/09773号等の明細書に記載されたアルドース還元酵素阻害作用を有する化合物等も有用であり、これら化合物の本発明用途への適用も、本発明に含まれる。

## 【0024】

本発明において、好ましい化合物は、一般式(I)

## 【0025】

## 【化14】



## 【0026】

[式中、R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>は、

- 1) R<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ下記(1)～(10)：
- (1) ハロゲン原子、
- (2) トリフルオロメチル基、
- (3) 水酸基、
- (4) ニトロ基、
- (5) カルボキシル基、
- (6) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (7) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (8) フェニル基、
- (9) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(a) ハロゲン原子、(b) トリフルオロメチル基、(c) フェニル基、(d) ニトロ基、(e) 水酸基、(f) カルボキシル基、(g) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h) 炭素数1～4のアルキル、(j) 炭素数1～4のアルコキシおよび(k) 炭素数1～4のアルキルチオ基から

選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。)、

(10) 水酸基、フェニル基および前記の(9)に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数1～4のアルキル基；  
から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わすか、

2)  $R^1 a$  が水素原子を表わし、かつ  $R^2 a$  が下記(1)～(6)：

(1) 少なくとも一個の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4～7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、

(2) アントリル基またはナフチル基、

(3) 下記(a)～(k)：

(a) ハロゲン原子、

(b) トリフルオロメチル基、

(c) 水酸基、

(d) ニトロ基、

(e) カルボキシル基、

(f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、

(h) フェニル基、

(j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基(この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、(iv)

ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1～4のアルキル、(ix)

炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。)および

(k) 水酸基、フェニル基および前記の(j)に記載の複素環基から選択される少なくとも一つの基で置換された炭素数1～4のアルキル基；

から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(4) 下記(a)～(k)：

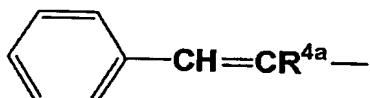
(a) ハロゲン原子、

- (b) トリフルオロメチル基、
- (c) フェニル基、
- (d) ニトロ基、
- (e) 水酸基、
- (f) カルボキシル基、
- (g) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (h) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (j) オキソ基、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記(3)中の(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基；  
から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい、窒素、酸素および硫黄原子から選択される原子を少なくとも一つ含む複素環基、

(5)

【0027】

【化15】



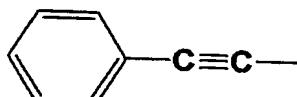
【0028】

(基中、R<sup>4a</sup>は水素原子、または炭素数1～4のアルキル基を表わす。)、または、

(6)

【0029】

【化16】



【0030】

；を表わすか、または

3) R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>が一緒になってテトラメチレンまたはペンタメチレン基を表わし、

R<sup>3a</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) 炭素数1～12のアルキル基、
- (3) 炭素数7～13のアラルキル基、
- (4) 少なくとも1つの炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数4～7のシクロアルキルもしくはシクロアルケニル基、または、
- (5) 下記 (a)～(k) :
- (a) ハロゲン原子、
- (b) トリフルオロメチル基、
- (c) 水酸基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシル基、
- (f) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、
- (g) 炭素数1～4のアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、
- (h) フェニル基、
- (j) 窒素、酸素および硫黄原子の少なくとも一つを含む複素環基（この複素環は、(i) ハロゲン原子、(ii) トリフルオロメチル基、(iii) フェニル基、(iv) ニトロ基、(v) 水酸基、(vi) カルボキシル基、(vii) 炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(viii) 炭素数1～4のアルキル、(ix) 炭素数1～4のアルコキシおよび(x) 炭素数1～4のアルキルチオ基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよい。）、および
- (k) 水酸基、フェニル基または前記(j)に記載の複素環基で置換されている炭素数1～4のアルキル基；

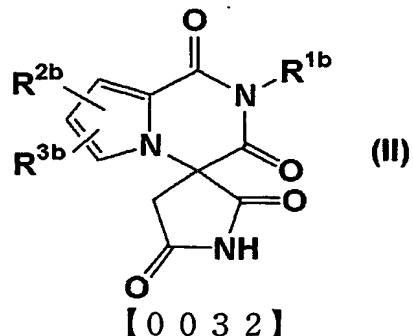
から選択される少なくとも一つの基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。]

で示されるロダニン誘導体、またはR<sup>3a</sup>が水素原子を表わすときには、その酸の非毒性塩、

一般式 (II)

【0031】

## 【化17】

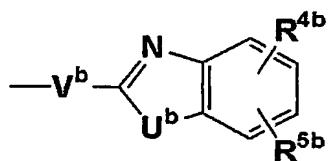


【0032】

[式中、R<sub>1b</sub>は、水素原子、低級アルキル基、非置換若しくは置換アリール（低級）アルキル基、非置換若しくは置換アリール基又は

【0033】

## 【化18】



【0034】

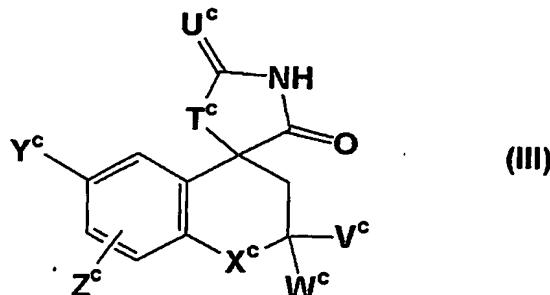
[式中、R<sub>4b</sub>及びR<sub>5b</sub>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ（低級アルキル）アミノ基を意味し、U<sub>b</sub>は酸素原子、イオウ原子又は式：-NR<sub>6b</sub>-（ここに、R<sub>6b</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味する）で表される基を意味し、V<sub>b</sub>は低級アルキレン基を意味する。]で表される基を意味し、R<sub>2b</sub>及びR<sub>3b</sub>は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、アリール基又は低級アルキル、低級アルコキシ若しくはアシルで置換されたアリール基を意味する。]

で示されるテトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3' - ピロリジン類またはその生理的に許容される塩、

一般式(III)

【0035】

## 【化19】



## 【0036】

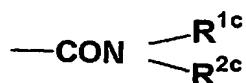
[式中、 $T^c$  は硫黄原子または  $NH$  基を表わし、

$U^c$  は酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を表わし、

$V^c$  および  $W^c$  は、一方が水素原子、ハロゲノメチル基、 $1H$ -テトラゾール-5-イル基、 $-COOR^c$  基（基中、 $R^c$  は水素原子、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基（ $n$  は  $1 \sim 113$  の整数である。）、または置換フェニル基を表わす）、

## 【0037】

## 【化20】

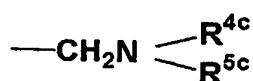


## 【0038】

基（基中、 $R^{1c}$  及び  $R^{2c}$  は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基（ $n$  は  $1 \sim 113$  の整数）または置換フェニル基を表わすか、または  $R^{1c}$  と  $R^{2c}$  が一緒になって、かつ窒素または酸素原子と共に複素環を形成する。）、 $-CH_2OR^{3c}$  基（基中、 $R^{3c}$  は水素原子またはアルキル基である。）、または

## 【0039】

## 【化21】



## 【0040】

基（基中、 $R^{4c}$  及び  $R^{5c}$  は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子または

アルキル基を表わす。) を表わし、

VC及びWCの他方は水素原子またはアルキル基を表わし、

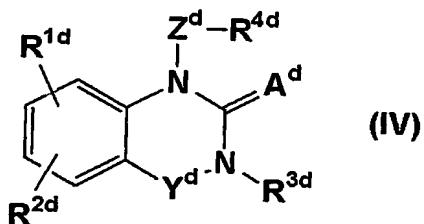
XCは酸素原子または硫黄原子を表わし、

YC及びZCは、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わす。]

で示されるスピロー-3-ヘテロアゾリジン化合物またはその塩、または、一般式(IV)

【0041】

【化22】



【0042】

[式中、R<sup>1d</sup>及びR<sup>2d</sup>は、同じでも異なってもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシまたはハロ(低級)アルキル基を表わし、

R<sup>3d</sup>は、(1)置換されていてもよいアリール基もしくはアル(低級)アルキル基、または(2)複素環(低級)アルキル基を表わし、

R<sup>4d</sup>はカルボキシルまたは保護されたカルボキシル基を表わし、

A<sup>d</sup>は酸素原子または硫黄原子を表わし、

Y<sup>d</sup>はカルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を表わし、

Z<sup>d</sup>は低級アルキレン基を表わす。]

で示されるキナゾリン誘導体またはその塩が挙げられる。

【0043】

本発明において、より好ましい化合物は、一般式(I)に含まれる(E, E)-5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン)-4-オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸(化合物(A); ONO-2235; 一般名: エパルレstatt)、一般式(II)に含まれる(R)-2-(4-プロモ-2-フルオロベンジル)スピロ[1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-

a] ピラジン-4, 3' -ピロリジン]-1, 2', 3, 5' -テトラオン（化合物（B）；AS-3201）、一般式（III）に含まれる（2S, 4S）-6-フルオロ-2', 5' -ジオキソスピロ[3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4, 4' -イミダゾリジン]-2-カルボキサミド（化合物（C）；SNK-860；一般名：フィダレstatt）または一般式（IV）に含まれる2-[3-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-1-イル]酢酸（FK-366；一般名：ゼナレstatt）である。

#### 【0044】

本発明に用いられる化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

#### 【0045】

本明細書中、非毒性塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

#### 【0046】

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペニチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

#### 【0047】

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

#### 【0048】

また、本発明に用いられる化合物またはその非毒性塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

### 【0049】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

### 【0050】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルコキシおよびアルキルチオには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 体、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、1体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

### 【0051】

#### 【本発明に用いられる化合物の製造方法】

一般式（I）で表わされる化合物は特開昭57-40478号明細書、一般式（II）で表わされる化合物は特開平5-186472号明細書および特開平5-345784号明細書、一般式（III）で表わされる化合物は特開昭61-200991号明細書、および一般式（IV）で表わされる化合物は特開昭62-96476号明細書にそれぞれ記載されている方法により製造することができる。さらに、本発明に用いられる化合物は、特開昭57-40478号、特開昭61-200991号、特開平5-186472号、特開平5-345784号、特開昭62-96476号、EP218999号、特開昭60-89469号、EP307879号、EP189272号、特開平2-72144号、EP714893号、WO99/50268号、EP355827号、EP355827号、EP353198号、特開昭59-205384号、EP222576号、US4853401号、CA2143603号、EP33617号、EP243018号、EP421365号、特開昭57-158756号、EP2895

号、EP365324号、WO97/32863号、EP492667号、特開平7-10857号、EP1236720号、EP1236720号、WO92/17446号、特開2002-241347号、EP269355号、特開昭62-67075号、EP252713号、EP305947号、EP322255号、WO98/28265号、EP17379号、WO89/09773号明細書に記載されている方法により製造することができる。

#### 【0052】

##### 【本化合物の薬理活性】

本発明に用いられる化合物は、後述するように、脊柱管狭窄症のモデルとして知られている馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおいて有効であった。このことから、アルドース還元酵素阻害活性を有する化合物は、脊柱管狭窄症に有効であると考えられる。

#### 【0053】

##### 【毒性】

本化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、ラットを用いた経口投与では、エパルレスタットのLD50値は、5600mg/kgであった。

#### 【0054】

##### 【医薬品への適用】

本発明に用いられる化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または
- 3) 該化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0055】

本発明に用いられる化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差に

よる投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明に用いられる化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明に用いられる化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

#### 【0056】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明に用いられる化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

#### 【0057】

本発明に用いられる化合物の脊柱管狭窄症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、プロスタグランジン類、プロスタグラニン誘導体製剤、非ステロイド系抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID) 、ビタミン剤、筋弛緩剤、抗うつ剤、Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤、FK-506、興奮性アミノ酸受容体拮抗剤 (NMDA受容体拮抗剤、AMPA受容体拮抗剤など) 、ラジカルスカベンジャー、アストロサイト機能改善剤、IL-8受容体拮抗剤、一酸化窒素阻害剤等が挙げられる。

#### 【0058】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PG E受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4) 、PGD受容体 (DP、CRT H2) 、PGF受容体 (FP) 、PG I受容体 (IP) 、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。また、プロスタグランジン誘導体製剤としては、リマプロスト、ペラプロスト等が挙げられる。

#### 【0059】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネット配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリ

ル、フェンプロフェン、ナプロメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

#### 【0060】

筋弛緩薬としては、例えば、塩酸トリペリゾン、クロルゾキサゾン、クロルメザノン、メトカルバモール、フェンプロバメート、メシル酸プリジノール、カルバミン酸クロフェネシン、バクロフェン、塩酸エペリゾン、アフロクアロン、塩酸チザニジン、塩化アルクロニウム、塩化スキサメトニウム、塩化ツボクラリン、ダントロレンナトリウム、臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム等が挙げられる。

#### 【0061】

三環系抗うつ剤としては、塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、アモキサピン、塩酸ドスレピン等が挙げられる。

#### 【0062】

四環式抗うつ薬としては、マプロチリン、ミアンセリンなどが挙げられる。

#### 【0063】

本発明に用いられる化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

#### 【0064】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

#### 【0065】

また、本発明に用いられる化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0066】

本発明に用いられるアルドース還元酵素阻害化合物、その非毒性塩またはその水和物は、脊柱管狭窄症の治療および／または予防に有用である。

#### 【0067】

本発明に用いられる化合物、または本発明に用いられる化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

#### 【0068】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

#### 【0069】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【0070】

本発明に用いられる化合物、または本発明に用いられる化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

#### 【0071】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤

等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

### 【0072】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

### 【0073】

舌下錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、膨潤剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グーガム等）、膨潤補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピル

セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

#### 【0074】

口腔内速崩錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニ

ルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、纖維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

#### 【0075】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてよい。

#### 【0076】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

#### 【0077】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、

高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

### 【0078】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

### 【0079】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキ

シルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0080】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、潤滑剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0081】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0082】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0083】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫

酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

#### 【0084】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0085】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

#### 【0086】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

#### 【0087】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0088】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（

デンプン、デキストリン等)、賦形剤(乳糖、セルロース等)、着色剤、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0089】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(アトマイザー、ネブライザー)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0090】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 【0091】

##### 【実施例】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 実施例1

ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルを用いた本発明化合物の改善効果

＜モデル作製方法＞

ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルは、竹信らの方法(J.Neurosci.Methods 104(2)191-198, 2002)により作製した。すなわち、ラットをペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、背部を除毛後、腹臥位に固定した。グルコン酸クロルヘキシジン(5%ヒビテン液；住友製薬)による背部の消毒後、腰部を正中に沿って切開し、脊椎を露出させた。第5腰椎棘突起の切除後、ミニドリルにてあけた椎弓上の小穴より、第4腰椎および第6腰椎脊柱管内に1×4×1.25 mm(高さ×長さ×幅)のシリコンラバーを挿入した。感染症の回避を目的として、ベンジルペニシリンカリウム(結晶ペニシリンGカリウム明治；明治製菓)を開創部に滴下および大腿部に筋注した。開創部の筋肉および皮膚を手術糸で縫合し、ヨードチンキを縫合部に塗布した。シャム群の動物も上記の方法に従って作製したが、シリコンラバーの挿入は行わなかった。

## &lt;歩行能力試験&gt;

歩行能力試験は、トレッドミルを用いて評価した。ラットを走行ベルト上に置き、グリッドに通電 (0.04 mA~4 mA) させた条件下で3分間以上環境に順応させた後、速度10 m/minから歩行を開始させ、その後3分ごとに5 m/minずつ速度を上昇させた。歩行を停止し、走行ベルトの手前に装備された電気刺激用グリッドに乗り移ったラットには、電気刺激 (0.04 mA~4 mA) を加えた。動物が歩行を開始してから、歩行不可能、すなわち刺激（音、接触、電気）を与えて歩行を促しても歩行しなくなるまでの距離を、機器に内蔵された距離計で測定した。手術前に歩行機能試験を1日1回、3日間連続で実施して歩行トレーニングを行なった。術後、アルドース還元酵素阻害剤である (E, E) - 5 - (2-メチル-3-フェニル-2-プロペニリデン) - 4 - オキソ-2-チオキソ-3-チアゾリジン酢酸（化合物（A）；ONO-2235；一般名：エバルレストット）、(R) - 2 - (4-ブロモ-2-フルオロベンジル) スピロ [1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-4, 3' - ピロリジン] - 1, 2', 3, 5' - テトラオン（化合物（B）；AS-3201）または (2S, 4S) - 6 - フルオロ-2', 5' - ジオキソスピロ [3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4, 4' - イミダゾリジン] - 2 - カルボキサミド（化合物（C）；SNK-860；一般名：フィダレストット）を投与した。また、陰性対照としてカルボキシメチルセルロースまたはトラガントゴムを投与した。結果は陰性対照に対してダネット多重比較 (Dunnett's multiple comparison) にて検定した (\* p < 0.05)。

## &lt;実験結果&gt;

馬尾神経圧迫歩行障害モデルは脊柱管狭窄症のモデルとして報告されている。本発明に用いられる化合物（化合物A、BまたはC）は、馬尾神経圧迫歩行障害ラットの歩行障害を改善した。すなわち、本発明に用いられるアルドース還元酵素阻害作用を有する化合物は脊柱管狭窄症に有効であることが示唆された。結果を図1および2に示す。

## 【製剤例】

製剤例1：

以下の各成分を常法により混合した後、打錠して一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

・エパルレstatt (化合物A)	..... 5. 0 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	..... 0. 2 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	..... 0. 1 g
・微結晶セルロース	..... 4. 7 g

製剤例 2：

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 mL ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・エパルレstatt (化合物A)	..... 5. 0 g
・マンニトール	..... 20 g
・蒸留水	..... 500 mL

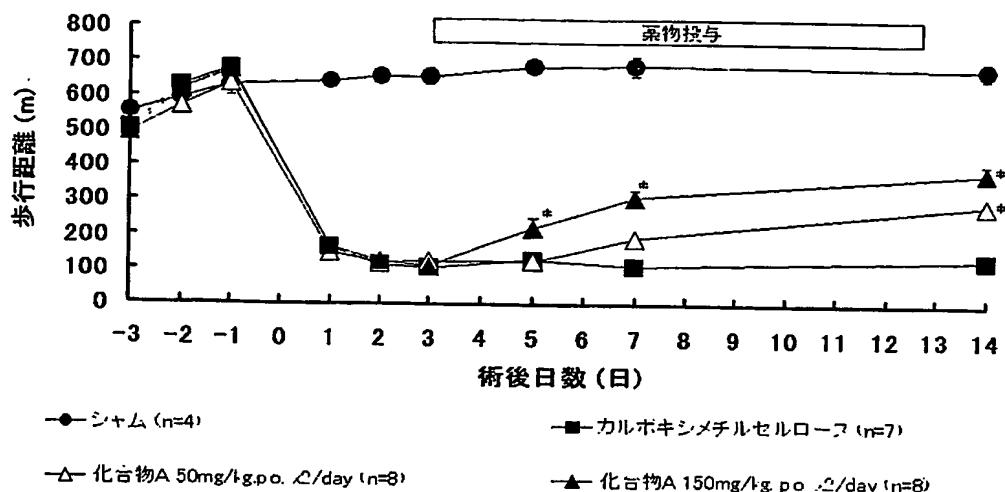
【図面の簡単な説明】

【図 1】 ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおける化合物A投与群による症状改善を表わす。

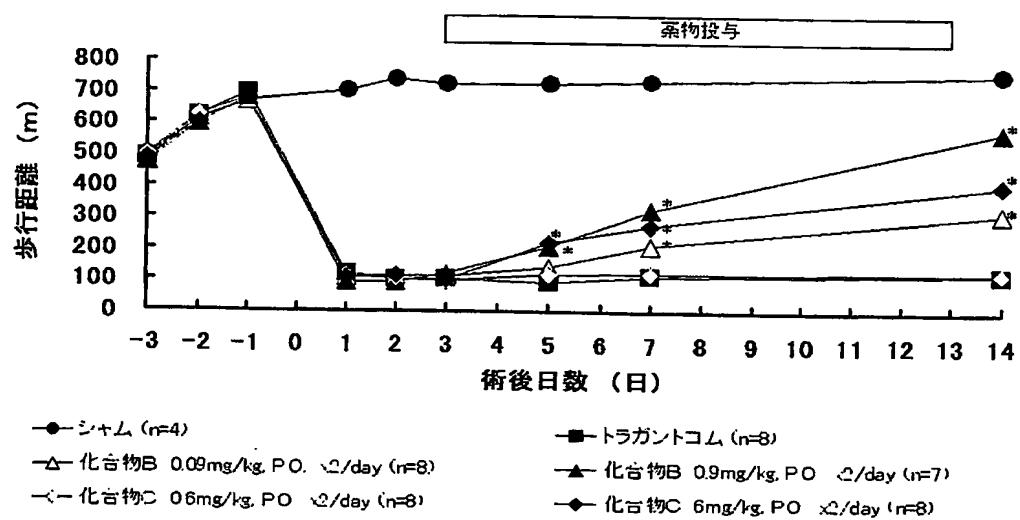
【図 2】 ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおける化合物B およびC投与による症状改善を表わす。

## 【書類名】 図面

【図1】



【図2】

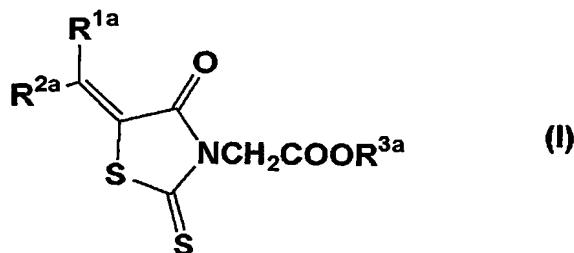


【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、アルドース還元酵素阻害剤を有効成分として含有する脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤に関する。より好ましくは、一般式 (I)

【化1】



(式中、すべての記号は明細書中と同じ意味を表わす。)

で示されるロダニン誘導体、またはR<sup>3a</sup>が水素原子を表わすときには、その酸の非毒性塩を有効成分とする脊柱管狭窄症の治療および／または予防剤に関する。

【効果】 ラット馬尾神経圧迫歩行障害モデルにおいてアルドース還元酵素阻害剤は有効性を示した。すなわち、アルドース還元酵素阻害剤は脊柱管狭窄症治療効果を有する。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-330425
受付番号	50201720361
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月15日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成14年11月14日

次頁無

特願 2002-330425

出願人履歴情報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
氏名 小野薬品工業株式会社